

Тема доклада:

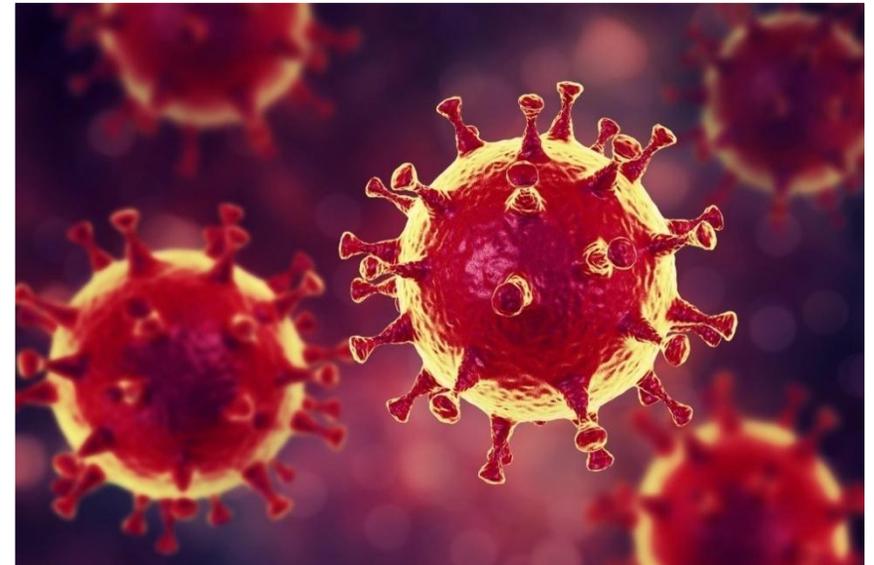
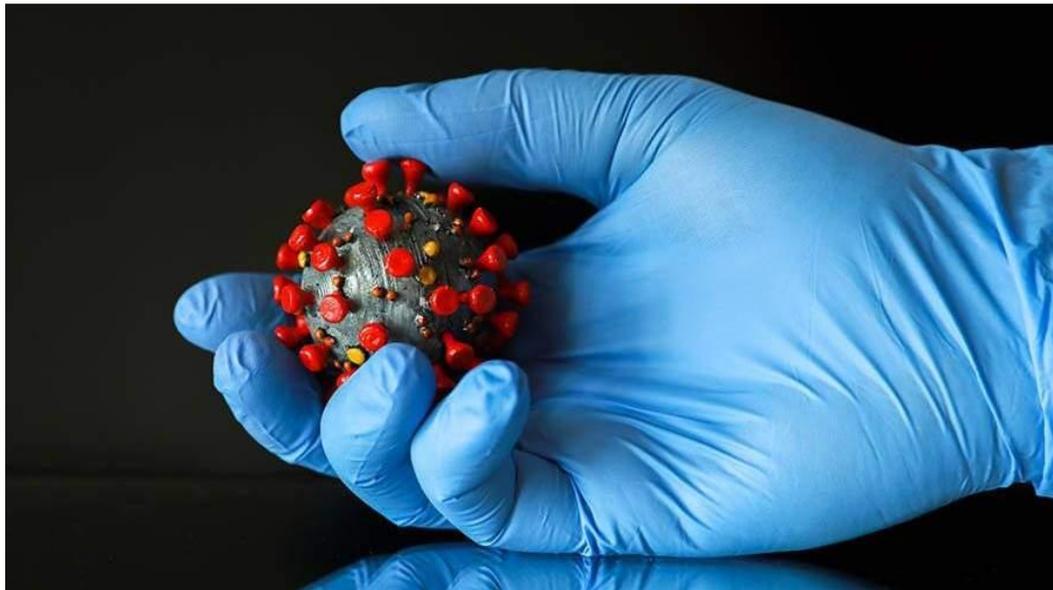
«Имунопатогенез новой коронавирусной инфекции»

Докладчик: **Никоноров Валерий Андреевич** – ординатор
кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией

Научный руководитель: **Попова Лариса Леонидовна** – д.
м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с
эпидемиологией



Коронавирусная инфекция (COVID-19) – острое вирусное заболевание, вызываемое РНК- геномным вирусом SARS-CoV-2, симптомы которого варьируют от лихорадки и затрудненного дыхания до острого респираторного расстройства и полиорганной недостаточности.



Состояние проблемы на сегодняшний день

В мире

Всего заражений 261 млн

Смертельные случаи 5,2 млн

В России

Всего заражений 9,37 млн

Смертельные случаи 266 тыс.

В Самарской области

Всего заражений 177 тыс.

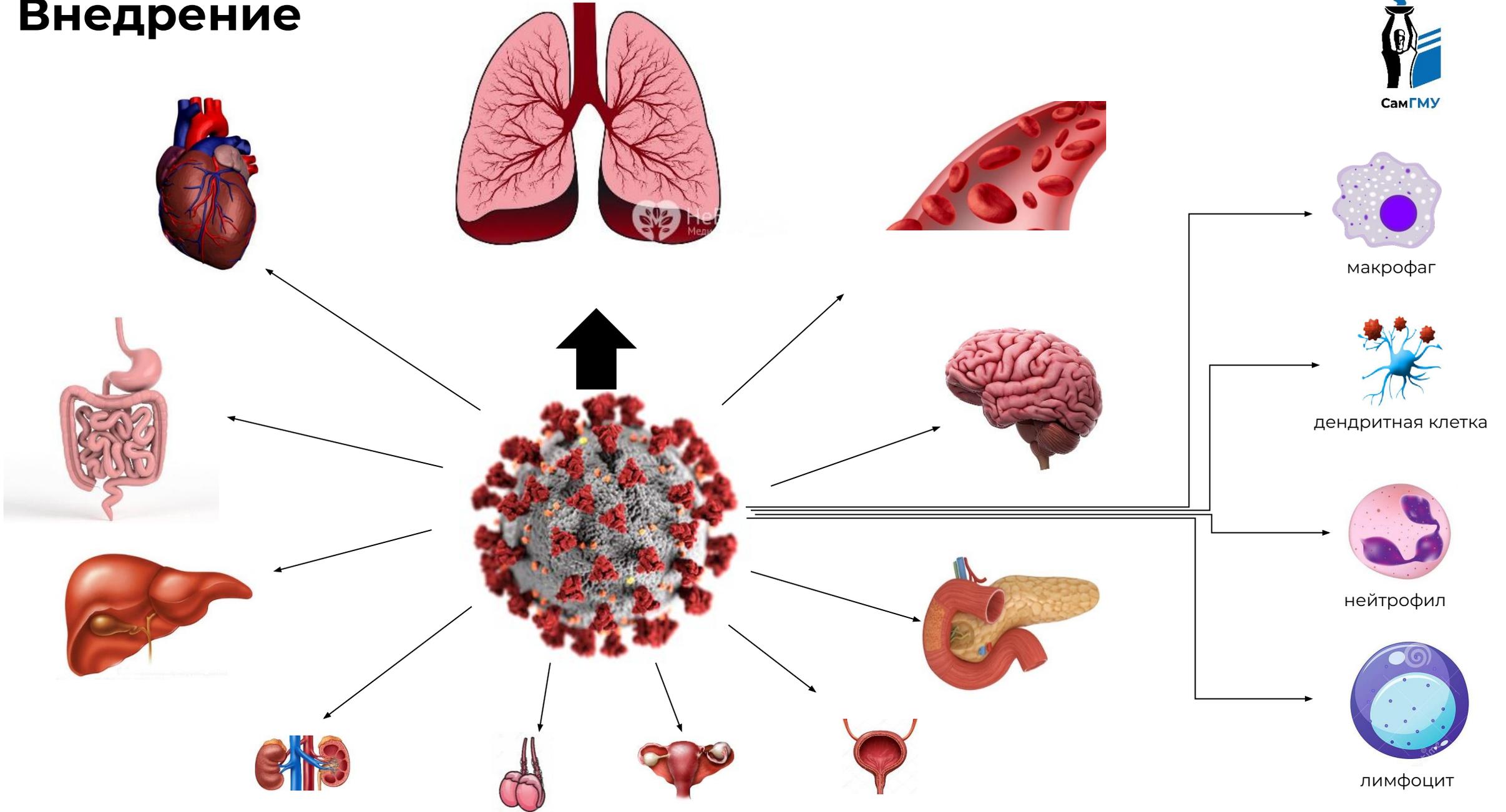
Смертельные случаи 5,4 тыс.



Внедрение



СамГМУ



СПОСОБЫ ПРОНИКНОВЕНИЯ В КЛЕТКУ:

Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АСЕ 2)

Антителозависимое усиление (ADE)

Ретроградный аксональный транспорт

Внедрение

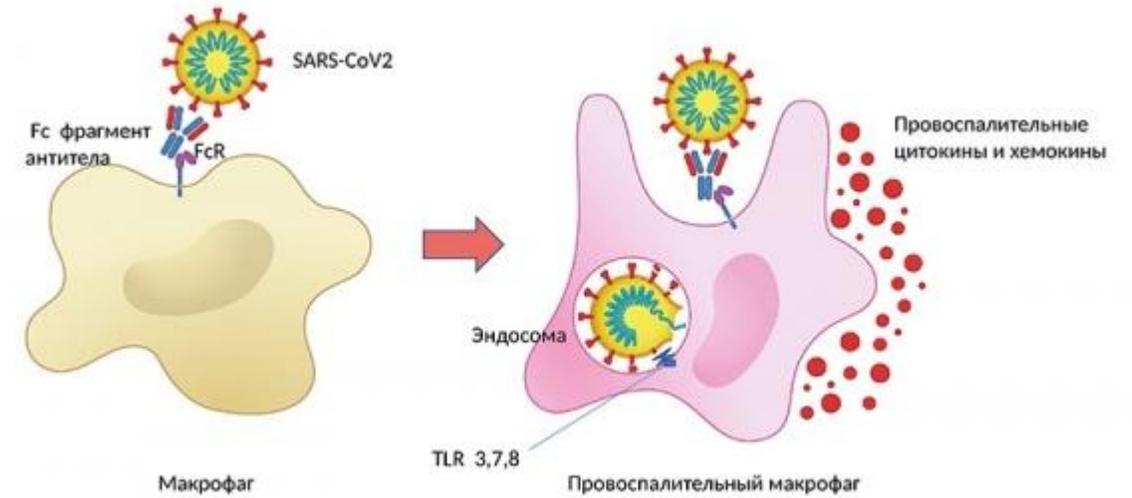
Ретроградный аксональный транспорт



Миграция вируса по черепным нервам, хемо- и механорецепторам легких к стволу мозга и, соответственно, к кардиореспираторному центру через синапс-связанный путь.

SARS-CoV-2 демонстрирует потенциал транс-синаптической миграции через обонятельный нерв в ствол мозга, что может вести к потере спонтанной респираторной функции в рамках тяжелого COVID-19.

Антителозависимое усиление (ADE)

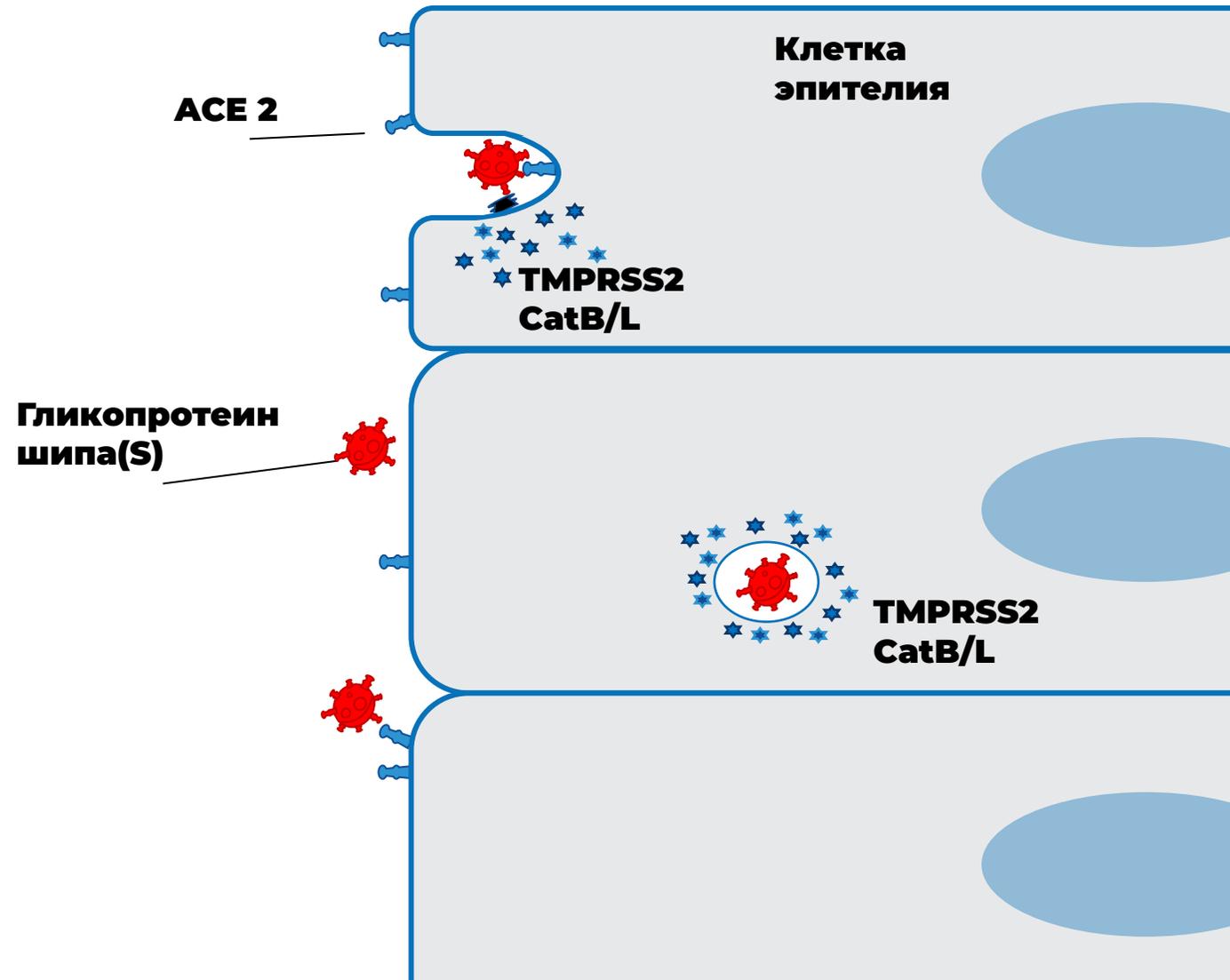


Присутствие анти-спайк-IgG способствует привлечению провоспалительных макрофагов и повреждению легких.

Могут быть продуцированы незащищающие противовирусные антитела, усиливающие проникновение вируса в клетки, экспрессирующие рецептор Fc для иммуноглобулинов.

Внедрение

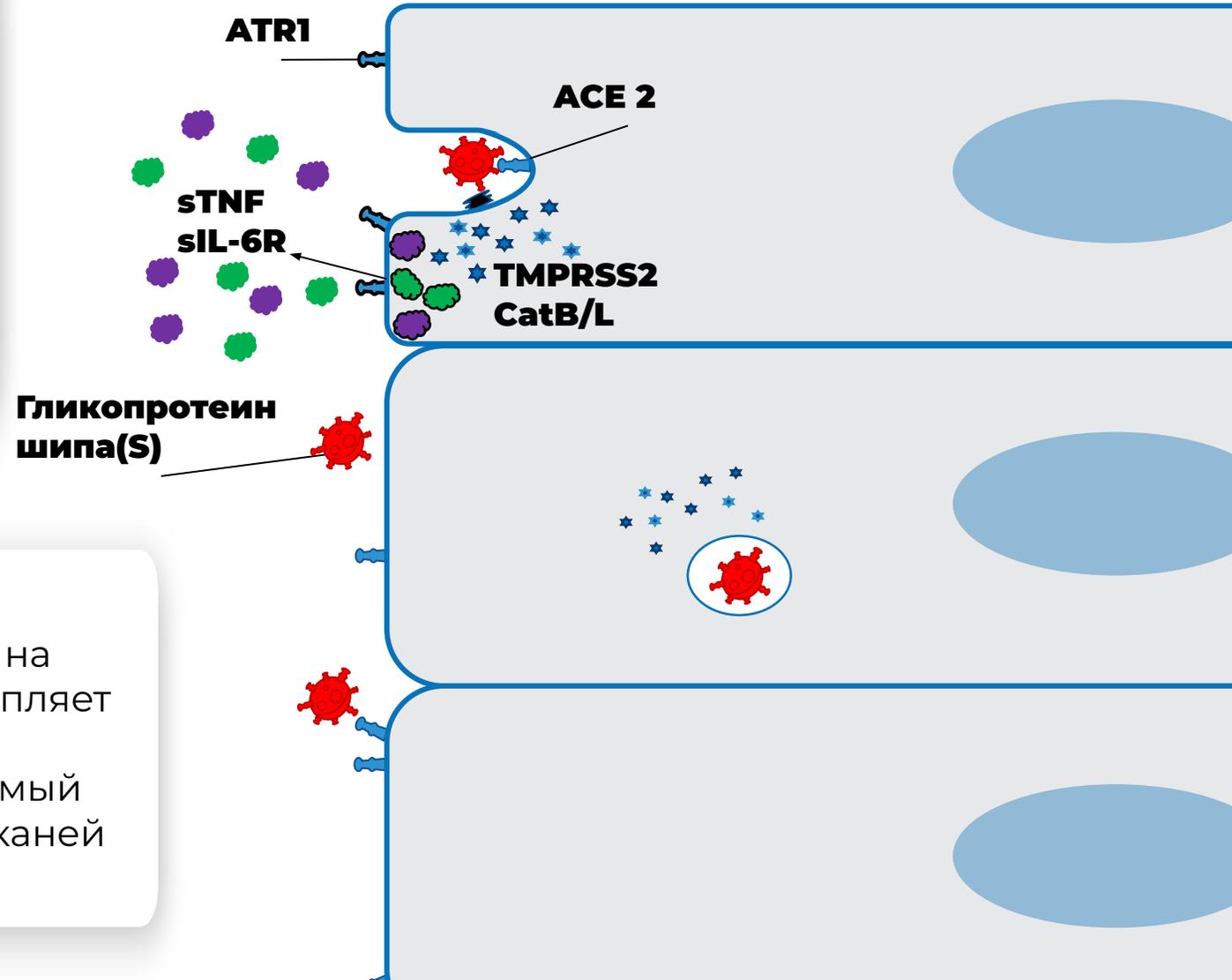
Связывание S-белка с ACE-2 рецептором сопровождается слиянием вирусной и клеточной мембран, что требует участия клеточных протеаз хозяина. Для этой цели SARS-CoV-2 использует трансмембранную сериновую протеазу 2 (TMPRSS2) и эндосомальные цистеиновые протеазы катепсин В и L (CatB/L)



Внедрение

Вирус проникает путем эндоцитоза в клетки вместе с рецептором ACE2. Уменьшает его экспрессию и ведет к снижению метаболизма, повышая уровень ангиотензина II в тканях легких. В свою очередь, стимулирует рецептор ангиотензина II типа 1 (ATR1), который повышает проницаемость сосудов, вызывая тяжелое острое повреждение легких.

Стимулированный рецептор ATR1 активирует дезинтергин и металлопротеиназу 17 (ADAM17) на поверхности клетки, что в свою очередь расщепляет мембранный TNF до растворимого TNF и перерабатывает мембранный IL-6R в растворимый sIL-6R, что обеспечивает способность многих тканей реагировать на IL6 через транс-сигнализацию.

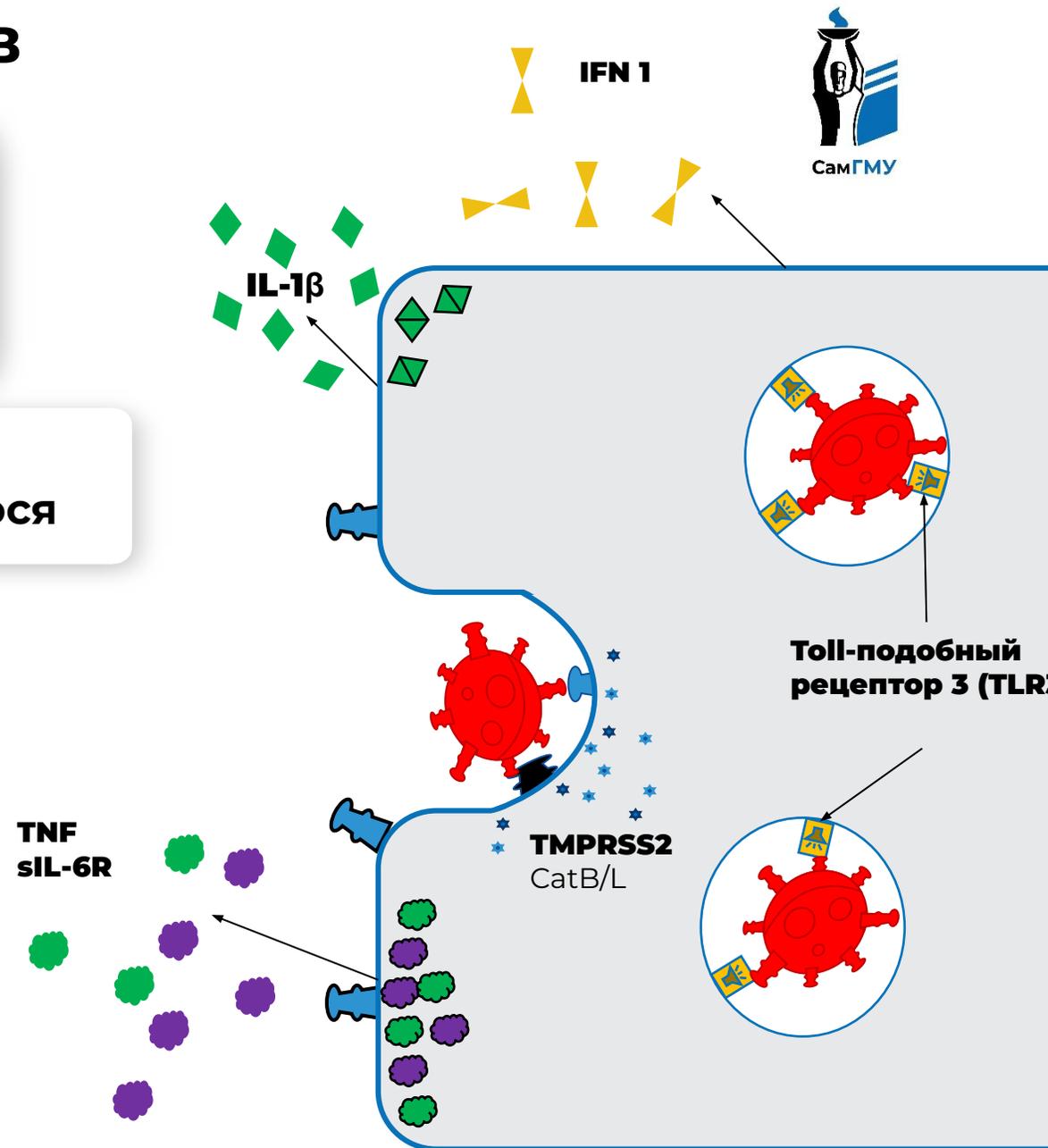


Активация клеточных сенсоров

Соматические и иммунные клетки имеют несколько сенсоров (**рецепторов распознавания образов**), которые активируются материалом, полученным из чужеродных патогенов (PAMP).

В эндосомном компартменте **Toll-подобный рецептор 3 (TLR3)** распознает РНК, внедрившегося вируса.

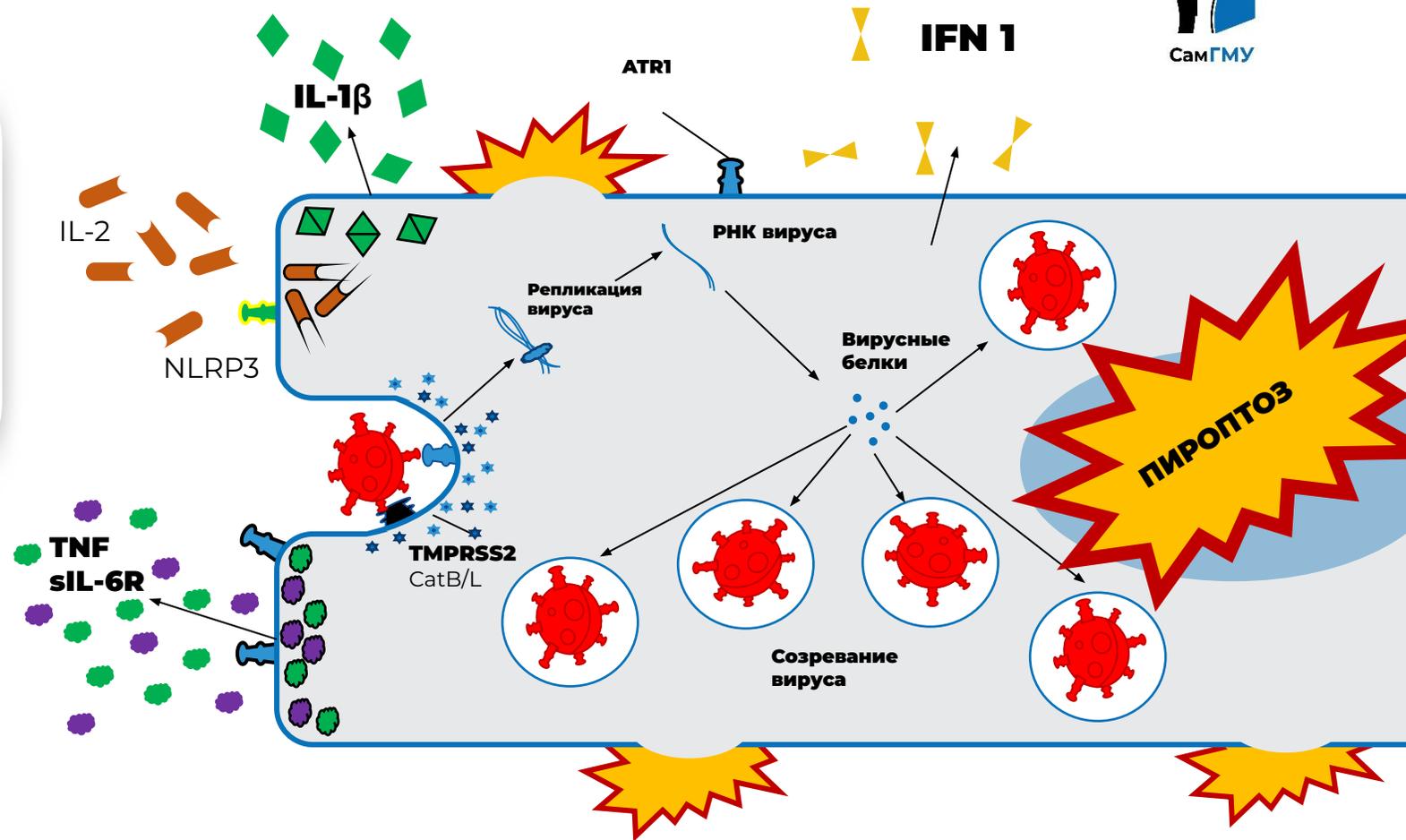
Активация клеточных сенсоров вызывает выработку **IFN типа 1, IL-1 β** и других воспалительных цитокинов, которые действуют на соседние клетки, делая их более устойчивыми к проникновению других вирусных частиц и воздействуя на резидентные **дендритные клетки (ДК) и макрофаги (МФ)** способствуют активации и организации противовирусного ответа.



Репликация

SARS-CoV-2 активирует семейство Nod-подобных рецепторов, **пиринового домена 3 (NLRP3)**, который, действуя как ионный канал калия, приводит к активации инфламмасом (каспаза-1) и вызывает гибель клеток (**пироптоз**).

NLRP3 регулирует секрецию IL-1 β и INF 1 и других провоспалительных цитокинов



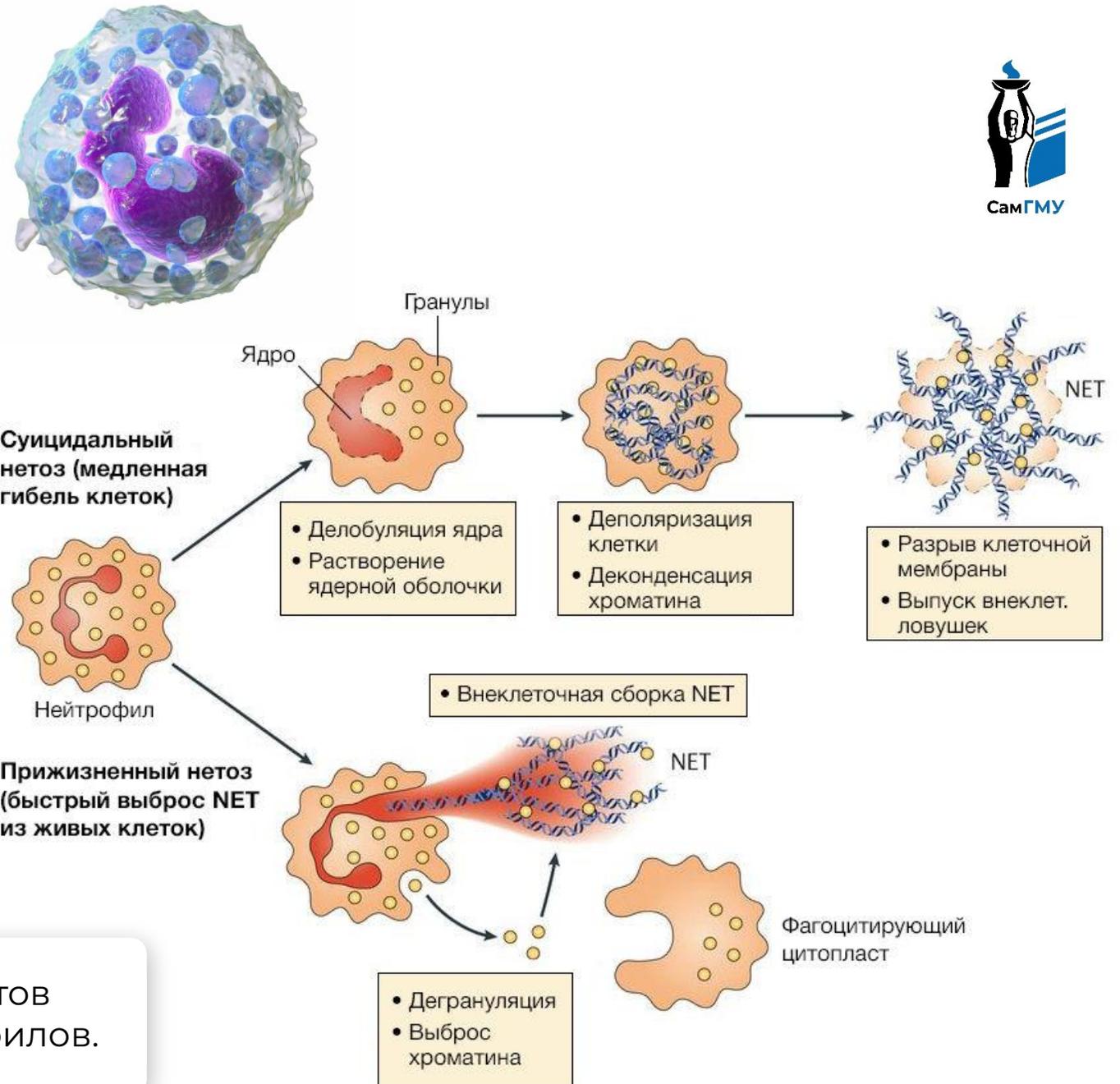
Репликативный цикл SARS-CoV-2 в клетках хозяина вызывает пироптоз (через воспалительную реакцию), что ведет к гибели клеток. Таким образом, вирус SARS-CoV-2, оказывает прямой **цитопатический эффект**.

Нейтрофильные сети (net)

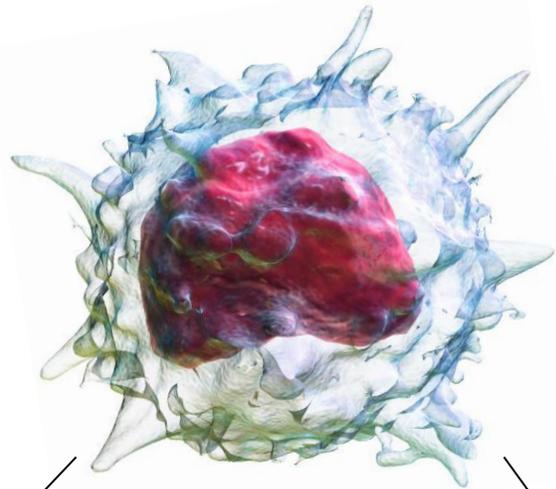
Высвобождение NET нейтрофилами может быть вызвано несколькими факторами: активацией тромбоцитов, повреждением вирусом эпителиальных и эндотелиальных клеток с выбросом воспалительных цитокинов, таких, как IL-1 β , IL-8 и G-CSF.

Нейтрофильные сети представляют собой важную стратегию для устранения патогенов, однако, NET могут повреждать здоровые ткани. Они содержат множество окислителей, способствуют сосудистой патологии, а также острому повреждению легких.

Сыворотка COVID-19-положительных пациентов способна вызвать NETоз у здоровых нейтрофилов.



Активация макрофагов и дендритных клеток.



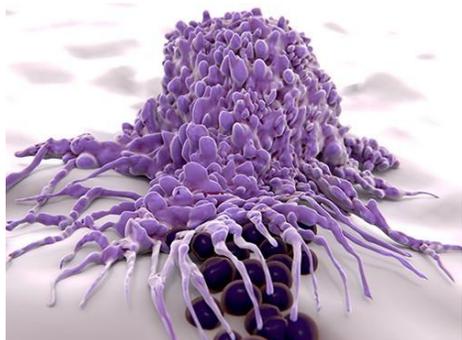
Моноцит

Макрофаги являются одними из основных игроков в производстве воспалительных цитокинов, связанных с Covid-19, включая IL-1, TNF- α и IL-6.

Инфицированные макрофаги, экспрессирующие ACE2, могут мигрировать в кровь и селезенку, способствуя распространению инфекции.

Тяжелое течение заболевания связано с преобладанием **макрофагов, происходящих из моноцитов**, которые подавляют резидентные макрофаги ткани и производят большое количество цитокинов, участвующих в цитокиновом шторме.

В более легких случаях макрофаги, находящиеся в тканях, способствуют размножению клональных Т-клеток CD8.

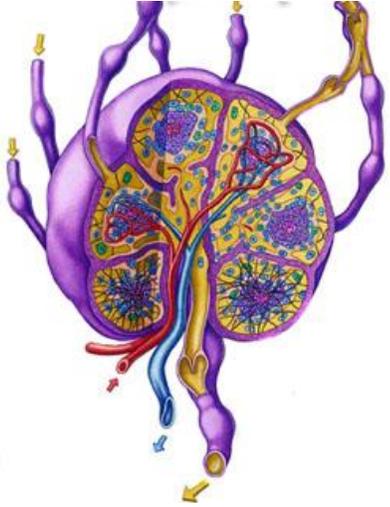


Макрофаг



Дендритная клетка

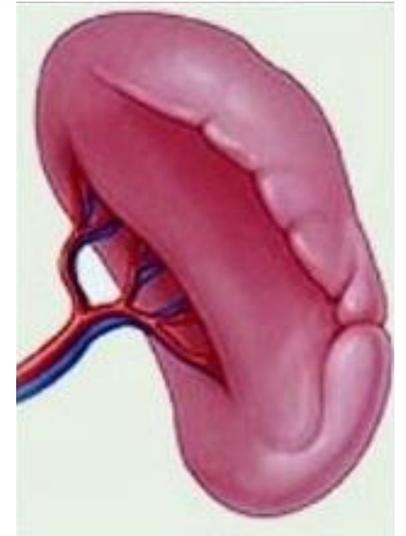
Рекрутинг и активация CD4 Т-клеток.



Лимфатический узел

Рекрутирование противовирусных Т-клеток происходит в основном в дренирующих перибронхиальных лимфатических узлах, куда ДК переносят вирусные антигены.

Решающим аспектом противодействию инфекции является **быстрое размножение достаточного количества Т-клеток и доступность разнообразных Т-клеток с несколькими отдельными предшественниками, которые могут быть клонально расширены.**



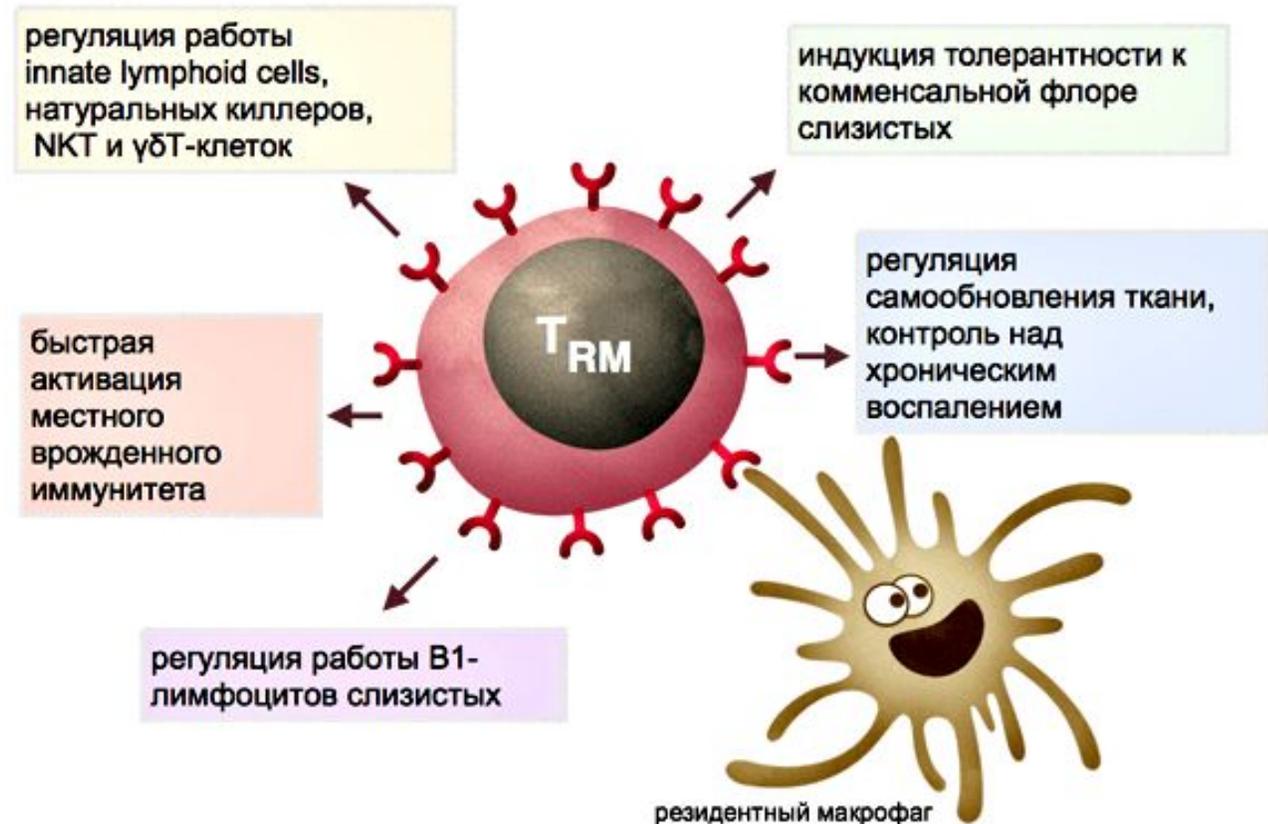
Сезеленка

Презентация антигена



Иммунный ответ начинается, когда наивные Т-клетки сталкиваются с антигенами и костимулирующими молекулами, представленными антигенпрезентирующими клетками, которые фагоцитируют вирус, что приводит к выработке IL-2, пролиферации и дифференцировке эффекторных Т-клеток, которые мигрируют в различные места, чтобы способствовать устранению патогенов.

Подавляющее большинство исследований на сегодняшний день показывают **нарушение пролиферации, созревания и ответа Т-клеток**, особенно у более тяжелых пациентов.

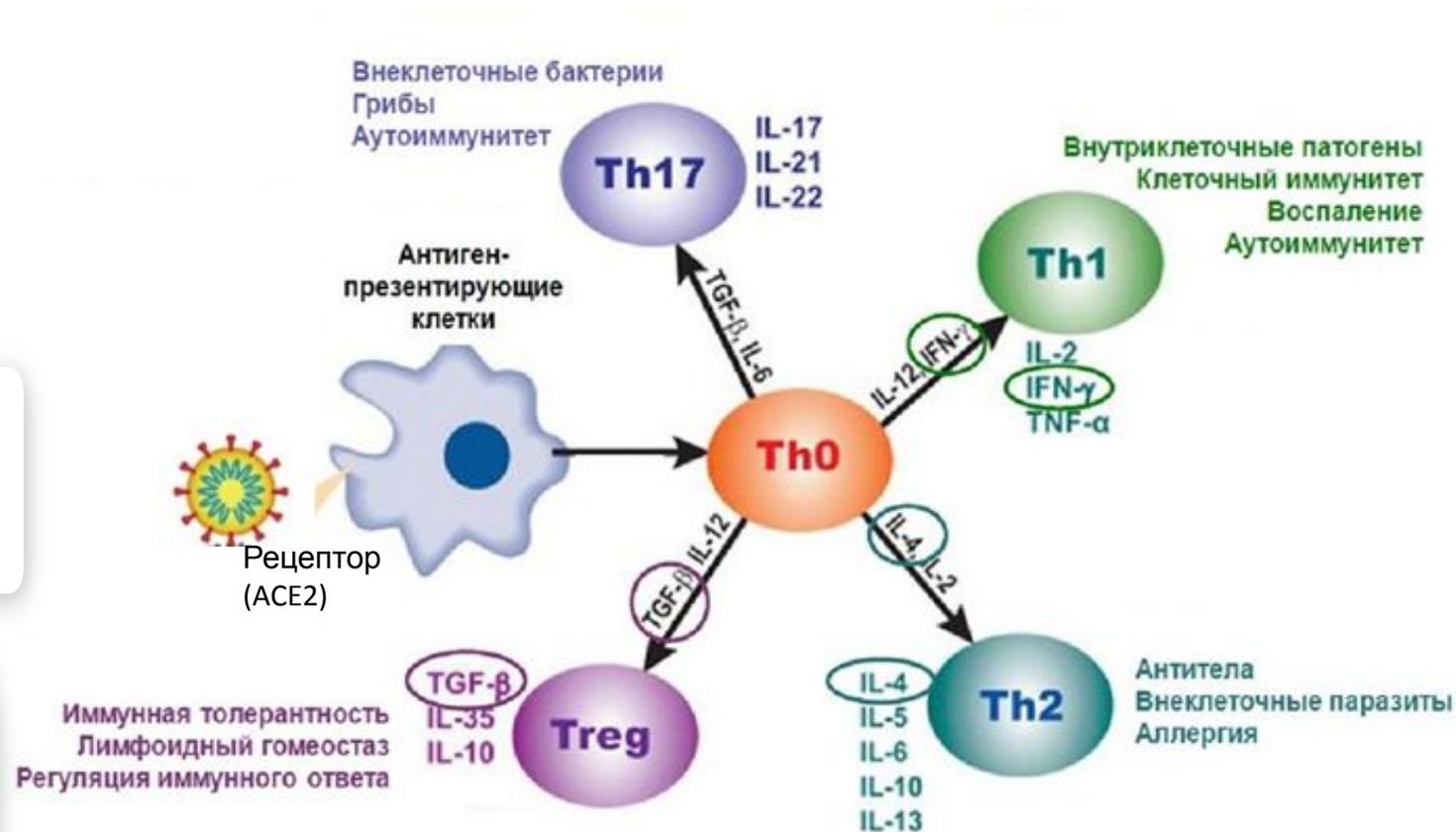


Дифференцировка Т-лимфоцитов

Полифункциональные CD4 + Т-клетки характеризуются экспрессией маркеров активации, а также их способностью продуцировать IFN- γ , IL-2 и TNF- α .

Эти клетки были связаны с отличным ответом на вирусные инфекции и во время развития иммунитета путем вакцинации.

Несмотря на то, что пациенты с COVID-19 показали увеличение экспрессии молекул, связанных с активацией CD4 +, таких как внутриклеточный IFN- γ , IL-2 и TNF- α , их функции снижены, особенно у лиц с более тяжелой стадией заболевания, что указывает на нарушение полифункциональных Т-лимфоцитов.

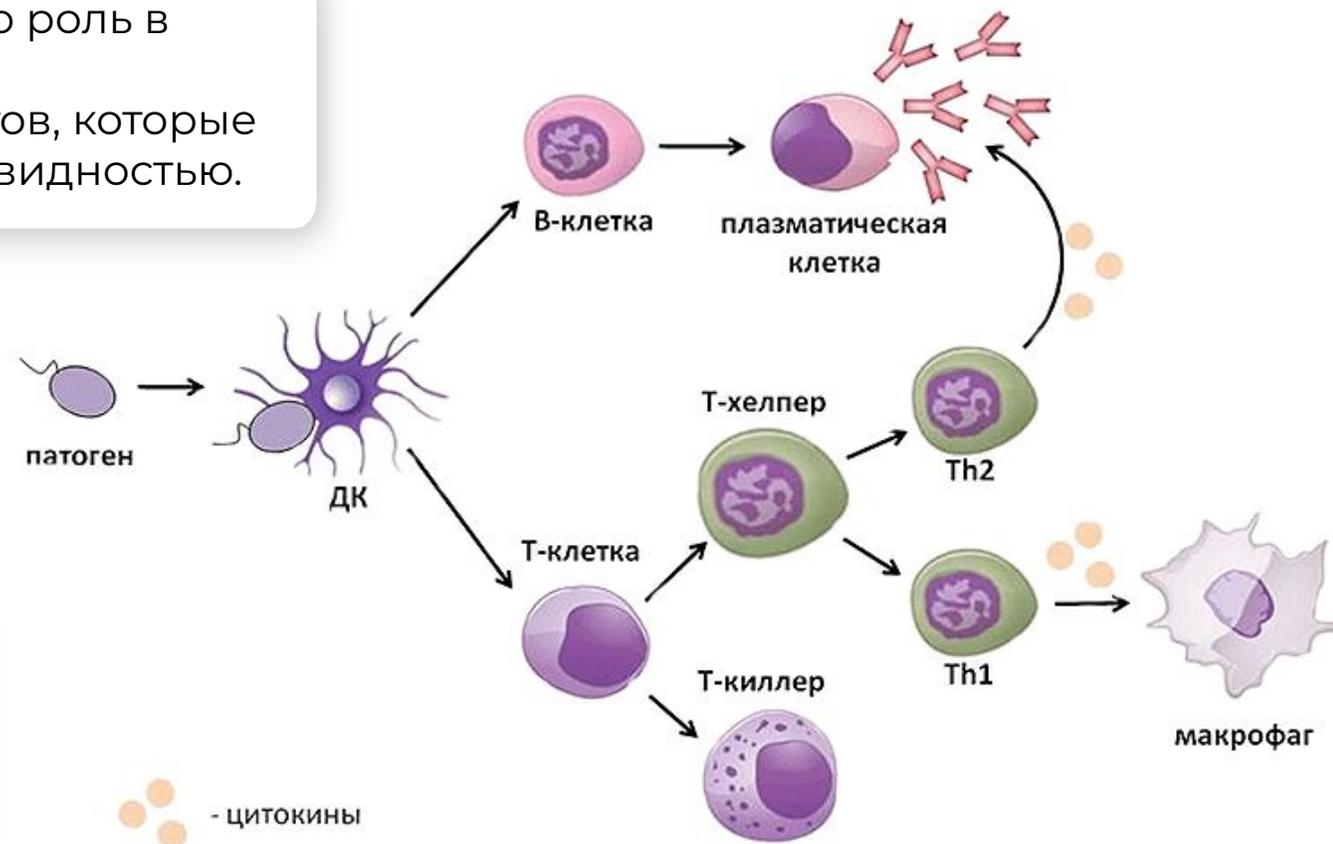


Специфический гуморальный иммунитет

Активированные Т-хелперы играют центральную роль в запуске иммунитета, приобретенного путем активации и клональной экспансии В-лимфоцитов, которые продуцируют антитела с высоким сродством и авидностью.

Количество В-клеток снижено у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и отрицательно связано с вирусной нагрузкой. Циркулирующие В-клетки восстанавливаются до нормального уровня у пациентов после выздоровления от COVID-19.

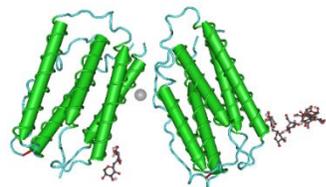
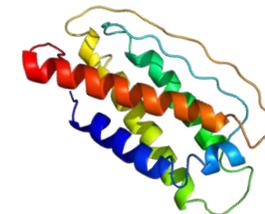
Позднее образование специфических IgM вызвано дисфункцией антигенпрезентирующих клеток, таких как дендритные клетки, а также снижением количества активированных Т-хелперов.



http://vivovoco.astronet.ru/VV/JOURNAL/NATURE/04_06/IMMUN.HTM

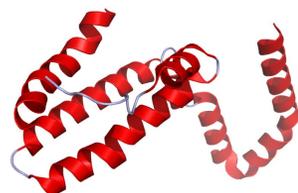
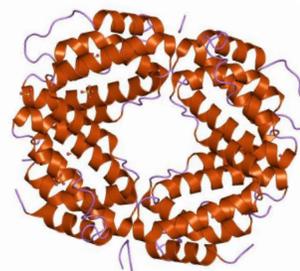
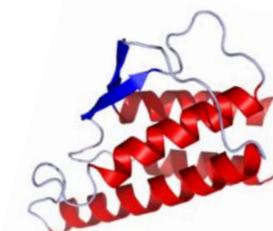
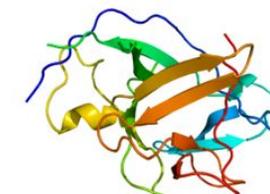
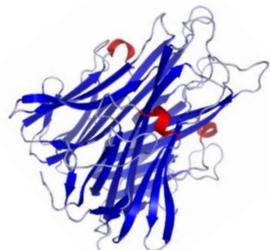
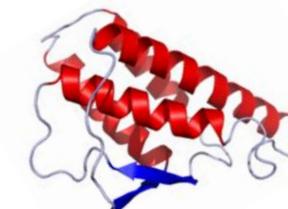
Выработка защитных антител не является строго обязательной для преодоления заболевания, так, например, два пациента с врожденной агаммаглобулинемией спонтанно вылечились от пневмонии, вызванной Covid-19

Цитокиновый состав шторма



Термин «цитокиновый шторм» был впервые введен в употребление в 1993 году для описания болезни «трансплантат против хозяина»

TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-1Ra, IL-2R, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, основной FGF, G-CSF, GM-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1a, PD6F и VEGF, СРБ, ферритин, прокальцитонин

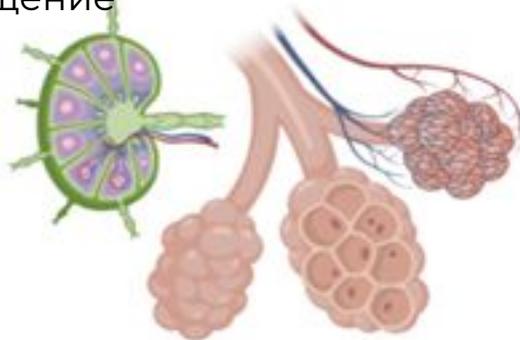


Системное воспаление

ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ

Воспаление

- моноциты □ макрофаги (ММФ)
- Нейтрофилы (НЕТоз)
- иммунный паралич (истощение Трег)



КОАГУЛОПАТИЯ

Поражение эндотелиоцитов, васкулит

- микротромбоз (вирусное воспаление эндотелиоцитов, НЕТоз и ловушки ФЭК, тромбоцитов)
- активация комплемента
- антифосфолипидные антитела
- Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК)

Инфекция альвеол

- поражение альвеолоцитов (вирусный цитолиз);
- отек легкого;

ОРДС

Вывод



Главной особенностью иммунной системы пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекцией - COVID-19 является наличие **ДИСБАЛАНСА** в работе всех звеньев врожденного и адаптивного иммунитета на всех этапах инфекционного процесса

- недостаточное образование **интерферона** ведет к более продолжительно и высокой вирусемии;
- замена резидентных **ДК и МФ**, циркулирующими пулами производными из моноцитов **мДК и ммФ** с более активным выбросом цитокинов ведет к развитию цитокинового шторма;
- избыточная активность привлеченных нейтрофилов с образованием **нейтрофильных сетей (нетоз)** является причиной последующей гиперкоагуляции и ОРДС;
- сверхактивация **Т-лимфоцитов** на ранних этапах иммунного ответа дополнительно способствует развитию цитокинового шторма с их последующим истощением и гибелью, в том числе **Т-реггов**, призванных сдерживать эту избыточную активность;
- замедленное и неэффективное **антителообразование** задерживает элиминацию возбудителя, при этом может способствовать усилению «цитокинового шторма» через АДЕ ответ.

Благодарю за внимание